Analusis, 1985, v. *13*, n° 3, p. 134-140

Caractéristiques électrochimiques d'un nouvel antiinflammatoire non-stéroïdien : le piroxicam

J-C. VIRE **, J-M. KAUFFMANN, J. BRAUN * et G.J. PATRIARCHE

Université Libre de Bruxelles, Institut de Pharmacie, Campus Plaine, C.P. 205/6, boulevard du Triomphe, B 1050 Bruxelles, Belgique.

SUMMARY

Electrochemical characteristics of a new type of non-steroidal anti-inflammatory drug : the piroxicam.

Electrochemical characteristics of a new non-stéroïdal anti-inflammatory drug, piroxicam, were investigated at pH going from 1 to 12 using the direct current, differential pulse and cyclic voltammetric techniques. As proved by controlled potential coulometry on a mercury pool, the reduction of the molecule gives rise to a four-electron wave at pH $\leqslant 2$, a two-electron wave at pH between 3 and 9,5 and a four-electron wave over pH 9.5. A two-electron transfer is due to the irreversible reduction of the enol function in the whole pH range; this process is overlapped with a second two-electron transfer accompanied by a rapid irreversible chemical reaction in very acid or alkaline solution. Strong adsorption phenomena appear in acid media. Quantitative determinations of piroxicam are carried out in acid or neutral media. A concentration range comprised between 10^{-4} M and 10^{-7} M can be investigated, the detection limit being of $5 \cdot 10^{-8}$ M at pH 6.

The electrochemical oxidation has been realized at the carbon paste, glassy carbon and graphite spray electrodes. Voltammetric curves are irreversible in the whole range of pH investigated and correspond to the oxidation of the enol function of piroxicam. Calibration curves have been realized between $2 \cdot 10^{-6}$ M and $5 \cdot 10^{-5}$ M; the detection limit may be estimated to be of $5 \cdot 10^{-7}$ M.

RÉSUMÉ

Le comportement polarographique du piroxicam a été étudié entre pH 1 et 12 à l'aide des techniques conventionnelle, impulsionnelle différentielle et par voltampérométrie cyclique. La réduction de cette molécule se traduit par la formation d'une vague tétraélectronique aux pH inférieurs à 2, biélectronique entre pH 3 et 9,5 et à nouveau tétraélectronique au-delà de pH 9,5. Un transfert de deux électrons correspond à la réduction irréversible de la fonction énol dans la totalité de la gamme de pH. A ce processus se superpose en milieux fortement acide et alcalin un second transfert de deux électrons accompagné d'une réaction chimique rapide et irréversible. Un phénomène d'adsorption marqué se développe en milieu acide. La détermination quantitative du piroxicam peut être effectuée en solution acide ou neutre pour les faibles concentrations, ou en milieu alcalin, où les phénomènes de surface sont moins importants, pour des teneurs plus élevées. Une gamme de concentrations s'étendant de 10^{-4} M à 10^{-7} M peut ainsi être couverte, la limite de détection se situant à $5 \cdot 10^{-8}$ M à pH 6.

L'oxydation électrochimique est réalisée à l'aide d'électrodes à pâte de carbone, de carbone vitreux et de graphite pulvérisé. Les courbes voltampérométriques présentent une allure irréversible aux différents pH envisagés, liée à l'électrooxydation de la fonction énol. Des droites d'étalonnage ont été établies entre $2 \cdot 10^{-6}$ M et $5 \cdot 10^{-5}$ M, la limite de détection, déterminée à l'aide de l'électrode à pâte de carbone, étant de $5 \cdot 10^{-7}$ M.

INTRODUCTION

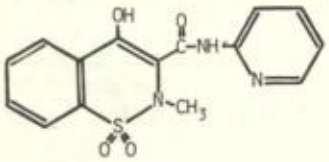
De nombreux composés antiinflammatoires non stéroïdiens sont actuellement commercialisés et ont été l'objet d'investigations électrochimiques [1]. Une nouvelle classe chimique est apparue depuis quelques années : les oxicams, dérivés carboxamides N-hétérocycliques de la benzothiazine-1,2-dioxyde-1,1. Parmi ceux-ci, le piroxicam offre un intérêt thérapeutique tout particulier [2].

Ce principe actif agit principalement en tant qu'antiinflammatoire par inhibition de la synthèse des prostaglandines, de la migration leucocytaire et de l'activité phagocytaire. Il exerce également une action analgésique et antipyrétique [2,3]. Le caractère lipophile de cette molécule favorise son absorption rapide et lui assure une demi-vie plasmatique très longue [2,4,5]. Il est d'autre part fortement lié aux protéines. Quasi entièrement métabolisé par hydroxylation du noyau pyridyle, ce médicament est essentiellement éliminé sous forme glycuroconjuguée.

* En année sabbatique, Université de Montréal (Canada).
** A qui toute correspondance doit être adressée.

Manuscrit reçu le 26 août 1984, accepté le 20 octobre 1984.

Le piroxicam répond à la formule de structure suivante :



Le but du présent travail est d'en décrire le comportement électrochimique à l'aide de diverses techniques voltampérométriques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Appareillage

Les polarographies directe (d.c.), alternative (a.c.) et impulsionnelle différentielle (d.p.) ont été réalisées à l'aide d'un ensemble polarographique Tacussel type PRG 34. Sauf indication contraire, les paramètres suivants ont été utilisés :

— polarographie a.c. : amplitude de la tension sinusoïdale : 10 mV; fréquence : 90 Hz; vitesse de balayage : 5 $mV.s^{-1}$; temps de chute de la goutte : 1,1 s.

— polarographie d.p. : amplitude de l'impulsion : 20 mV; durée de l'impulsion : 40 ms; retard à l'impulsion : 1 s 90; vitesse de balayage : 2 $mV.s^{-1}$; temps de chute de la goutte : 2 s.

Tous les potentiels sont mesurés par rapport à l'électrode au calomel, KCl saturé. En ce qui concerne la voltampérométrie cyclique, l'instrumentation est constituée, pour les vitesses rapides, d'un générateur de signaux Tacussel G.S.T.P. et d'un oscilloscope Telequipment DM 64, couplés à l'ensemble PRG 34. Pour les vitesses lentes, nous avons utilisé un programmeur PAR 175 associé au polarographe PAR 174A et à un enregistreur X-Y PAR RE 0074. L'électrode à gouttes de mercure pendante est une unité PAR SMDE 303. Les potentiels se réfèrent dans ce cas à une électrode $Ag/AgCl/KCl_{(s)}$. La voltampérométrie oxydative utilise ce même appareillage, à l'exception de la cellule de mesure, classique dans ce cas et comportant, outre l'électrode auxiliaire de platine et l'électrode de référence au calomel, KCl saturé, une électrode de travail en carbone vitreux (Métrohm A.G.), à pâte de carbone (Métrohm EA 267), ou une électrode de graphite pulvérisé qui a été développée antérieurement dans nos laboratoires [6-8]. Les mesures coulométriques à potentiel contrôlé, ainsi que les électrolyses préparatives, sont effectuées à l'aide d'un potentiostat PAR 173 comprenant un intégrateur PAR 179. Enfin, les spectres ultra-violets ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible Beckman DB-T.

Réactifs

Le piroxicam nous a été fourni gracieusement par la firme Pfizer (Bruxelles) et a été utilisé sans purification préalable. Les solutions-mères, renouvelées chaque jour, sont préparées dans le méthanol tandis que les solutions destinées aux mesures voltampérométriques contiennent 20 % de ce solvant. Le pH est contrôlé par des mélanges tampons constitués de mono- et de dihydrogénophosphate, d'acide acétique et d'acétate de sodium ou de tétraborate de sodium, tous de qualité « Pour Analyse ». Un barbotage d'azote extra pur assure l'élimination de l'oxygène des solutions à analyser.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

I. Réduction polarographique

La réduction du piroxicam à l'électrode à gouttes de mercure a été réalisée dans une gamme de pH de 1 à 12 à l'aide de solutions $5 \cdot 10^{-4}$ M, 10^{-4} M et 10^{-5} M en dépolarisant. Ces concentrations décroissantes ont été choisies afin de s'affranchir des phénomènes d'adsorption qui accompagnent le processus faradaïque.

La réduction de la molécule se traduit en milieu acide par une vague bien définie (A), suivie jusqu'à pH 5 d'une seconde vague (B) très proche de la décharge de l'électrolyte indifférent avec laquelle elle se confond ensuite *(Fig. 1)*. L'intensité de la première vague diminue de moitié entre pH 2 et 4. Elle subsiste jusqu'à pH 7 puis diminue à nouveau d'intensité pour disparaître à pH 8. Simultanément, deux nouvelles vagues (A′ et A″, *fig. 1*) se dégagent de la décharge de l'électrolyte qui recule notablement à cette valeur de pH; la dernière vague (A″) offre une intensité particulièrement importante, mais celle-ci diminue brutalement lorsque le pH augmente d'une demi-unité; elle se stabilise ensuite. Ces deux vagues (A′ et A″) fusionnent à pH 9,5 et la vague unique (C) ainsi constituée garde son intensité jusqu'à pH 12.

Plusieurs coulométries à potentiel contrôlé réalisées à différents pH à des potentiels correspondant au palier de diffusion de la vague principale (A) révèlent un transfert de quatre électrons en milieu fortement acide (pH < 2) alors que deux élec-

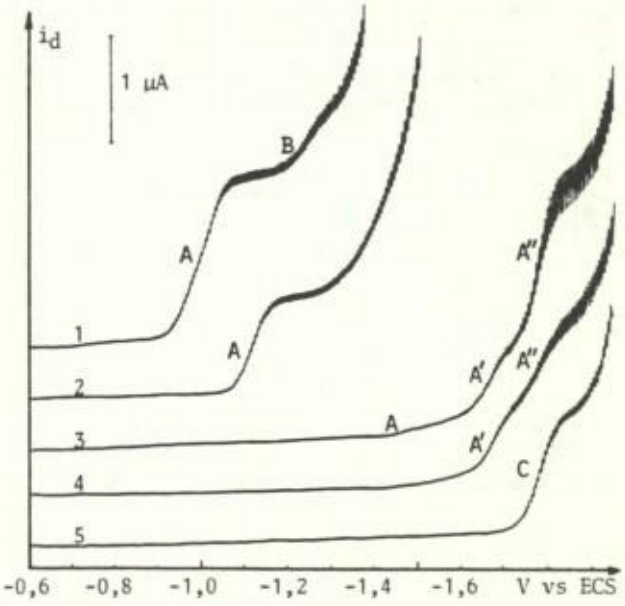


FIG. 1. — *Polarogrammes d.c. enregistrés à différents pH.* Piroxicam $5 \cdot 10^{-4}$ M. 1) H_2SO_4 0,05 M; 2) pH 4,0; 3) pH 8,25; 4) pH 8,5; 5) pH 11,0

FIG. 1. — *d.c. polarograms, recorded at several pH.* Piroxicam $5 \cdot 10^{-4}$ M. 1) H_2SO_4 0,05 M; 2) pH 4,0; 3) pH 8,25; 4) pH 8.5; 5) pH 11.0.

265227

trons sont échangés entre pH 3,5 et 7, résultats qui confirment la diminution de l'intensité de la vague entre pH 2 et 4. Des mesures coulométriques réalisées à un potentiel correspondant au palier de diffusion de la vague unique (C) subsistant en milieu nettement alcalin traduisent également un transfert de quatre électrons bien que l'intensité de la vague soit inférieure à celle observée en milieu fortement acide. Cette différence d'intensité peut être imputée au phénomène d'adsorption qui se manifeste de façon beaucoup plus marquée en solution acide, ainsi que nous en discuterons ultérieurement.

Ainsi que l'illustre la *figure 2*, relation A, la vague principale (A) subit un déplacement de 61 mV par unité de pH en milieu acide, indiquant la réduction d'une forme protonée où la vitesse de protonation gouverne le processus global. Au-delà de pH 6, le potentiel se déplace plus rapidement vers les valeurs négatives tandis que la vague diminue d'intensité et disparaît à pH 8. Le potentiel de la seconde vague (B) qui se développe en milieu acide subit également un déplacement de 65 mV par unité pH (*Fig. 2*, relation B). Au-delà de pH 5, cette vague ne peut plus être distinguée de la décharge de l'électrolyte. A pH 7,5 apparaît, à la faveur du recul prononcé de la décharge, une vague (A') dont l'intensité traduit le transfert de deux électrons et dont l'évolution du potentiel est de 60 mV par unité pH (*Fig. 2*, relation A'). A pH 8 se développe une vague très intense (A") à la suite de la vague A'. Son intensité diminue très rapidement tandis que son potentiel de demi-vague se déplace quelque peu vers des valeurs moins négatives (*Fig. 2*, relation A"). Le caractère catalytique de ce courant a été mis en évidence par les fortes variations d'intensité qu'il subit pour de faibles modifications de pH ainsi que lors d'un changement apporté à la nature du tampon utilisé. De même, une étude réalisé en fonction de la hauteur du réservoir de mercure montre qu'une diminution de ce paramètre entraîne une augmentation de l'intensité du courant enregistré [9]. A partir de pH 8,5, l'intensité de la vague A" se stabilise à une valeur correspondant à l'échange de deux électrons. A pH 9,5 l'onde A' et l'onde A" fusionnent et la vague tétraélectronique (C) qui en résulte se déplace de 26 mV par unité pH dès que le milieu s'alcalinise davantage (*Fig. 2*, relation C).

Des études spectroscopiques IR, RMN et par rayons X ont démontré l'existence de la seule forme énolique du piroxicam, à l'exclusion de la forme tautomère cétonique [10,12,13]. Cette fonction énol est responsable de la première vague (A). En effet, la disparition de cette onde au delà de pH 7 correspond au pK_A de cette fonction qui est de 6,3 [3,13,14]. D'autre part, le spectre ultra-violet du piroxicam enregistré à différentes valeurs de pH acides laisse apparaître un maximum situé entre 360 et 330 nm selon l'acidité du milieu, maximum caractéristique de la double liaison de la fonction énol [11] (*Fig. 3*, courbe a). Un effet hyperchrome se manifeste lorsque l'acidité du milieu croît, en raison de la stabilisation de la fonction énol par formation d'un lien hydrogène entre l'hydroxyle en C_4 et l'atome d'oxygène de la fonction carboxamide [11]. Ce maximum disparaît lorsque la solution est soumise à une électrolyse à un potentiel fixé dans le palier de diffusion de la vague principale (A) (*Fig. 3*, courbe b). Enfin, la fonction énol du piroxicam est susceptible de fournir une coloration rouge avec le chlorure de fer (III) en milieu neutre. Cette coloration ne se manifeste plus lorsque ce test est effectué à l'aide d'une solution préalablement réduite par électrolyse.

La disparition de la vague A à pH 8 et l'apparition de la vague A" à ce même pH correspond à la perte du proton de la fonction énol et formation de l'énolate. Cette structure déprotonée reste cependant stabilisée par l'établissement d'un nouveau lien hydrogène au départ de l'atome d'azote du groupement carboxamide [11,13]. La réduction de la double liaison de l'énolate se traduit par la formation de la vague A". En effet, la spectroscopie ultra-violette laisse toujours apparaître en milieu alcalin un maximum à 355 nm correspond à cette double liaison. Ce maximum disparaît après électrolyse de la solution.

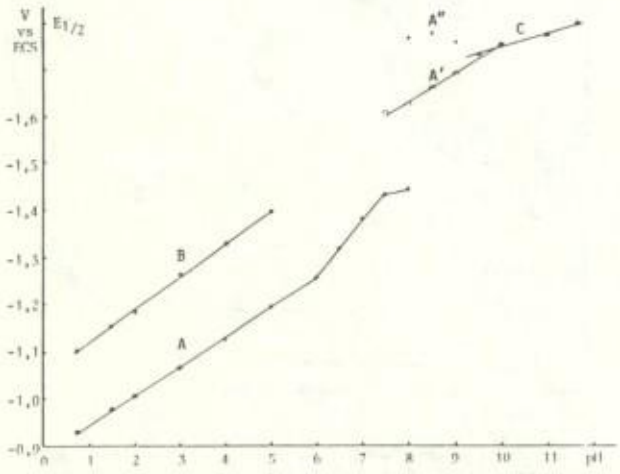


FIG. 2. — *Evolution du potentiel de demi-vague en fonction du pH.* Piroxicam 10^{-4} M.

FIG. 2. — *Half-wave potential evolution as a function of pH.* Piroxicam 10^{-4} M.

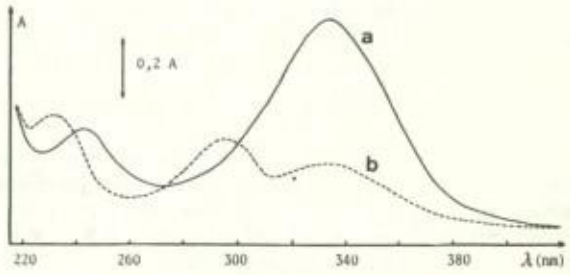


FIG. 3. — *Spectre UV du piroxicam :* 1 mg %; H_2SO_4 0,05 M. a) avant électrolyse; b) après électrolyse au niveau de la vague principale (A).

FIG. 3. — *UV-spectrum of piroxicam :* 1 mg %; H_2SO_4 0.05 M. a) before electrolysis; b) after electrolysis at the first wave (A) plateau.

Lorsque le pH est inférieur à 2, la vague A correspond à un échange de quatre électrons. Il est donc probable qu'au transfert biélectronique, dû à la réduction de la double liaison, se superpose une seconde réaction électrochimique avec capture de deux électrons. Cette hypothèse se confirme lors de l'analyse logarithmique de la vague. Si la vague biélectronique observée entre pH 3 et 7, bien qu'étant totalement irréversible ainsi qu'en témoignent les tracés enregistrés en voltammétrie cyclique, offre une pente proche de 30 mV par unité logarithmique, cette relation établie en solution fortement acide laisse apparaître une nette inflexion, la première portion de droite ayant une pente de 65 mV par unité logarithmique, la seconde conservant une pente de 30 mV environ. Cette valeur de 65 mV relevée lors d'un processus biélectronique suggère un mécanisme faisant intervenir une réaction chimique irréversible, plus rapide que la réaction d'électrode, et consécutive à celle-ci. L'identification précise des produits de la réduction, par chromatographie sur couche mince et par spectroscopie UV, IR et RMN ^{1}H et ^{13}C est actuellement en cours et fera l'objet d'une publication ultérieure.

L'attribution de la seconde vague (B) observée en milieu acide est rendue très délicate par la proximité du mur présenté par l'électrolyte de support; le transfert de deux électrons est déduit dans ce cas de l'intensité relative de la vague.

L'analyse logarithmique de la vague C, qui doit résulter de la superposition de deux processus électrochimiques bien distincts (A′ et A″), laisse apparaître à pH 11 deux segments de droite, la pente du premier étant proche de 50 mV par unité logarithmique, celle du second restant égale à 30 mV. Un mécanisme analogue à celui qui se déroule en solution très acide peut être déduit de ces observations, à savoir un processus faisant intervenir une réaction chimique rapide consécutive au transfert biélectronique, suivi d'un second échange de deux électrons correspondant à la réduction de la double liaison. Ces deux processus se différencient entre pH 8 et 9,5 (vagues A′ et A″). Plusieurs chromatographies en couche mince réalisées à l'aide de différents solvants de migration confirment l'identité des composés isolés à partir de solutions réduites par électrolyse en milieux très acide et alcalin où les vagues traduisent un transfert de quatre électrons. Il est donc probable qu'un même produit de réduction apparaisse dans ces deux milieux, mais via des mécanismes différents, l'un nécessitant une forte teneur en protons, l'autre, la présence d'ions OH^-.

La réduction du piroxicam s'accompagne d'un phénomène d'adsorption, principalement en milieu acide, comme le montre la polarographie à tension sinusoïdale surimposée. Une solution $5 \cdot 10^{-4}$ M laisse apparaître un pic déformé aux pH inférieurs à 7. Cette déformation est classiquement moins marquée si l'on utilise de basses fréquences ou une solution plus diluée. D'autre part, la ligne de base enregistrée après le pic de réduction reste inférieure à celle de l'électrolyte de support, indice de l'adsorption de la forme réduite. Entre pH 5 et 7, c'est-à-dire au pK_A de la molécule, se développe aux fréquences élevées un second pic d'origine capacitive à la suite du pic de réduction, traduisant l'adsorption simultanée du composé initial. Ces phénomènes disparaissent dès que l'on aborde les pH alcalins. Ces phénomènes d'adsorption perturbent également les tracés enregistrés en voltammétrie cyclique. Outre l'irréversibilité totale de la réaction électrochimique, ceux-ci démontrent la prédominance du courant faradaïque lors du processus de réduction : l'intensité du pic évolue de façon quasi linéaire vis-à-vis de la racine carrée de la vitesse de balayage. Un écart plus prononcé à la linéarité se marque entre pH 3 et 4. La morphologie du pic ainsi que son évolution au cours de balayages multiples indiquent la présence de phénomènes de surface. L'intensité du pic diminue de manière importante lorsque plusieurs balayages sont réalisés à l'aide d'une même goutte en solution acide, traduisant un recouvrement progressif de la surface par le produit de la réduction *(Fig. 4a)*. Ce phénomène est moins intense si le balayage retour s'effectue jusqu'à des valeurs de potentiel très éloignées de celles qui correspondent à la réduction, un tel procédé favorisant la désorption du produit réduit. Entre pH 2 et 5, un phénomène de désorption spontanée progressive se manifeste lorsque la quantité de produit adsorbé atteint une certaine limite lors d'un balayage multiple; le pic voit son intensité diminuer puis augmenter à plusieurs reprises. Tout comme le laissait apparaître la polarographie alternative, les phénomènes observés sont confirmés ici et atténués en milieu alcalin *(Fig. 4b)*.

Une étude du rapport intensité — concentration a été réalisée afin d'établir les conditions optimales permettant un dosage du piroxicam et son utilisation ultérieure en analyse pharmaceutique. A priori, deux valeurs de pH s'imposent, l'une inférieure à 2, l'autre, supérieure à 9,5, de façon à bénéficier de l'intensité de la vague tétraélectronique.

Des droites d'étalonnage ont été établies entre 10^{-4} M et 10^{-5} M dans trois milieux différents : en solution H_2SO_4 0,05 M, à pH 6 et à pH 11, ces trois milieux renfermant 20 % v/v de méthanol. Les caractéristiques des différentes droites d'étalonnage sont groupées au *tableau I*. En milieu acide et à pH 6, seule la polarographie conventionnelle fournit une réponse linéaire exploitable à des fins analytiques. En milieu alcalin, par contre, où les phénomènes de surface sont nettement moins prononcés, l'intensité offre une parfaite linéarité vis-à-vis de la concentration, tant en d.c. qu'en d.p.p., mais la proximité de la décharge de l'électrolyte de support limite les teneurs accessibles à 10^{-5} M. La dilution de l'électrolyte de support (H_2SO_4 0,01 M ou tampon pH 6 0,02 M additionnés de 10 % de méthanol) permet le dosage du piroxicam jusqu'à 10^{-7} M *(tableau I)* en utilisant la méthode impulsionnelle différentielle; la limite de détection est de l'ordre de $5 \cdot 10^{-8}$ M à pH 6.

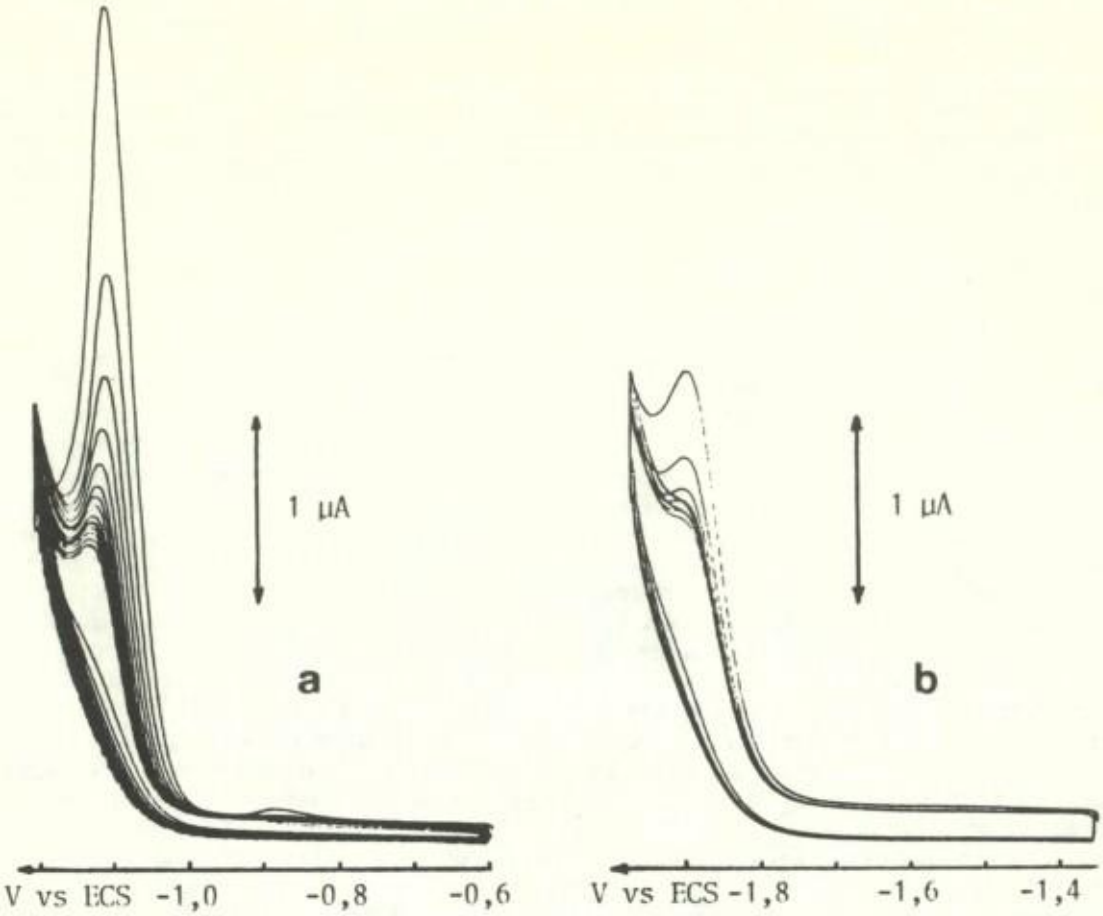


FIG. 4. — *Voltampérométrie cyclique.* Balayages multiples sur une même goutte. $v = 100\ mV.s^{-1}$. Piroxicam 10^{-4} M; a) H_2SO_4 0,05 M; b) pH 11.

FIG. 4. — *Cyclic voltammetry.* Multiple scans on the same drop. Scan speed : $100\ mV.s^{-1}$. Piroxicam 10^{-4} M; a) H_2SO_4 0.05 M; b) pH 11.0.

TABLEAU I. — *Caractéristiques des droites d'étalonnage.*
Les intensités sont exprimées en nA.

TABLE I. — *Characteristics of the calibration curves.*
Currents are expressed in nA.

Concentrations	Milieu	Méthode	Equation de la droite	Coefficient de corrélation	Erreur sur le coefficient angulaire (%)
10^{-4} M à 10^{-5} M	H_2SO_4 0,05 M	DC DPP	$y = 17{,}9x - 0{,}85$ $y = 30{,}9x + 34{,}5$	$r = 0{,}9998$ $r = 0{,}9784$	$s_b = 0{,}9$ $s_b = 10{,}5$
	pH 6	DC DPP	$y = 14{,}1x + 7{,}5$ $y = 18{,}9x + 10{,}7$	$r = 0{,}9994$ $r = 0{,}9973$	$s_b = 1{,}8$ $s_b = 3{,}7$
	pH 11	DC DPP	$y = 10{,}9x + 6{,}2$ $y = 10{,}0x - 0{,}5$	$r = 0{,}9991$ $r = 0{,}9999$	$s_b = 2{,}0$ $s_b = 0{,}8$
10^{-5} M à 10^{-6} M	H_2SO_4 0,05 M pH 6	DPP DPP	$y = 5{,}00x$ $y = 2{,}40x + 0{,}40$	$r = 1{,}0000$ $r = 0{,}9998$	— $s_b = 1{,}0$
10^{-6} M à 10^{-7} M	H_2SO_4 0,01 M * pH 6 **	DPP DPP	$y = 0{,}64x + 0{,}54$ $y = 0{,}47x - 0{,}02$	$r = 0{,}9986$ $r = 0{,}9997$	$s_b = 2{,}9$ $s_b = 1{,}3$

* Limite accessible : $2 \cdot 10^{-7}$ M
** Tampon phosphate 0,02 M, méthanol 10 %.

II. Oxydation électrochimique

L'étude du comportement oxydatif du piroxicam, réalisé à l'aide d'électrodes solides à base de carbone : pâte de carbone, carbone vitreux et une électrode de graphite pulvérisé développée au laboratoire [6-8] offre des résultats très intéressants. Il apparaît que le piroxicam s'oxyde aisément au niveau de ces électrodes dans toute l'échelle des pH. Les tracés voltampérométriques présentent un seul pic d'oxydation à caractère irréversible dans la gamme des vitesses de balayage comprise entre 5 et 500 $mV.s^{-1}$. La courbe représentant la variation du courant de pic en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage est linéaire, ce qui est relié à un processus contrôlé par la diffusion du dépolarisant. L'intensité de pic demeure constante aux divers pH envisagés. Des coulométries à potentiel contrôlé, réalisées à l'aide d'une électrode de platine de grande surface en milieu acide (H_2SO_4 0,05 M) et en milieux tamponnés de pH 6 et 11, permettent de mettre en évidence un transfert biélectronique.

L'électroréduction sur nappe de mercure d'une solution de piroxicam nous a permis de localiser le site de la molécule sur lequel s'effectue le transfert électronique. En effet, après réduction exhaustive à un potentiel correspondant au palier de diffusion de la première vague (A), les solutions de piroxicam ne développent plus de pic d'oxydation en voltampérométrie, quel que soit le pH. La réduction de la double liaison de la fonction énol empêche donc toute oxydation ultérieure de la solution.

L'évolution du potentiel de pic (E_p) en fonction du pH caractérise le comportement de la fonction énol du piroxicam. La *figure 5* illustre la dépendance du potentiel de pic en fonction du pH au niveau des électrodes de carbone vitreux et à pâte de carbone à deux concentrations différentes. Bien qu'étant perturbés par des effets de surface en milieu alcalin, les tracés présentent une allure fort similaire. On distingue essentiellement deux portions linéaires, le point d'inflexion vers pH 6 correspondant au pK_A de la fonction énol. La portion linéaire en milieu acide présente une pente comprise entre 30 et 40 mV par unité pH, impliquant la participation du proton de la fonction énol. Au delà de pH 7, le potentiel de pic varie peu en fonction du pH, traduisant l'électrooxydation de la molécule sous forme énolate. Des électrolyses préparatives sur électrode de platine de grande surface ont été réalisées en milieux acide et alcalin. L'identification des produits d'oxydation sera décrite ultérieurement.

Le caractère électroactif du piroxicam peut aussi être mis à profit afin de réaliser le dosage de la molécule à l'aide d'électrodes solides. Les mesures ont été effectuées en milieu acide en présence de 20 % de méthanol. Le renouvellement régulier de la surface de l'électrode à pâte de carbone et un léger polissage du carbone vitreux sont indispensables. L'électrode préconisée par Kauffmann et coll. [6-8] offre une plus grande souplesse d'utilisation; les phénomènes de surface sont moins intenses et une agitation de la solution pendant 30 secondes entre chaque tracé permet de restaurer l'état de la surface. Des droites d'étalonnage ont été établies entre $5 \cdot 10^{-5}$ M et $2 \cdot 10^{-6}$ M (r compris entre 0,9989 et 0,9999). L'électrode à pâte de carbone, en raison d'un courant résiduel particulièrement faible, offre une meilleure sensibilité, la limite de détection est alors de $5 \cdot 10^{-7}$ M.

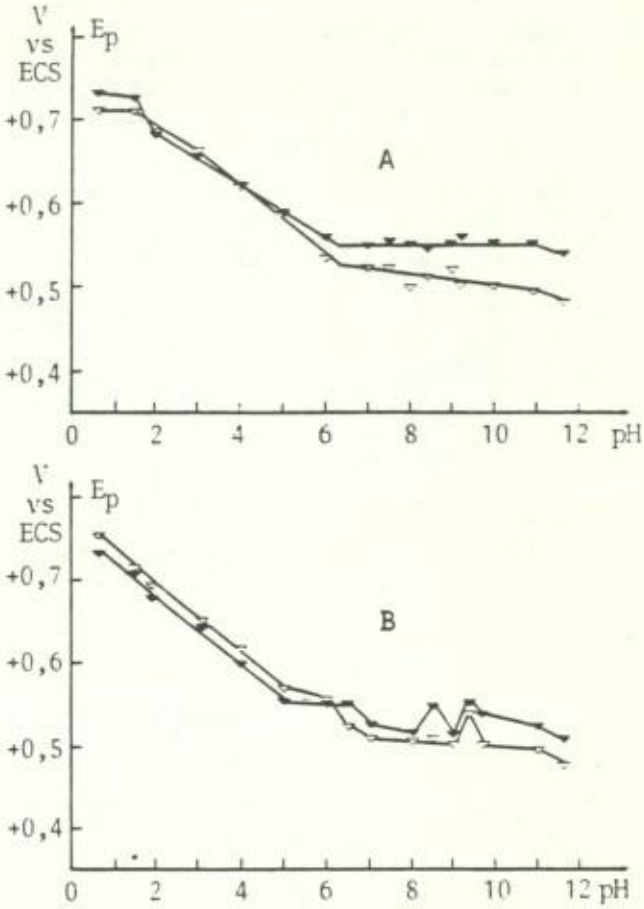


FIG. 5. — *Evolution du potentiel de pic en fonction du pH;*
A) Piroxicam 10^{-5} M; B) Piroxicam 10^{-4} M
▽ électrode de carbone vitreux.
▼ électrode à pâte de carbone.

FIG. 5. — *Peak potential evolution as a function of pH.*
A) Piroxicam 10^{-5} M; B) Piroxicam 10^{-4} M.
▽ glassy carbon electrode.
▼ carbon paste electrode.

CONCLUSION

Les caractéristiques électrochimiques du piroxicam mettent en évidence la réduction irréversible de la fonction énol de cette molécule, tant en milieu acide qu'alcalin. A cette réaction se superpose en solution fortement acide un second processus biélectronique faisant intervenir une réaction chimique irréversible et rapide. Cette seconde réaction électrochimique se manifeste à nouveau dès que le pH devient supérieur à 7,5. La réduction du piroxicam s'accompagne de phénomènes d'adsorption, intenses

en milieu acide, très faibles en solution alcaline. La polarographie se prête particulièrement bien au dosage du piroxicam, des droites d'étalonnage ayant pu être établies dans des gammes de concentration s'étendant de 10^{-4} M à 10^{-7} M. A pH 6, la limite de détection se fixe aux alentours de $5 \cdot 10^{-8}$ M.

Si l'on examine le comportement oxydatif de la molécule, il en résulte également une électroactivité de la fonction énol, prouvée par les résultats de l'analyse coulométrique, par l'intensité et l'évolution du potentiel de pic en fonction du pH, de même que par le comportement oxydatif de la molécule préalablement réduite sur nappe de mercure. La linéarité du dosage sur électrodes à base de carbone est situé entre $2 \cdot 10^{-6}$ M et $5 \cdot 10^{-5}$ M.

Remerciements : Nous tenons à remercier la firme Pfizer (Bruxelles) qui nous a gracieusement fourni la molécule de piroxicam à l'état pur.

Nos remerciements vont également au F.N.R.S. (Fonds National de la Recherche Scientifique Belge) pour l'aide apportée à l'un d'entre nous (G.J.P.).

BIBLIOGRAPHIE

[1] PATRIARCHE (G.J.), CHATEAU-GOSSELIN (M.), VANDENBALCK (J.M.), ZUMAN (P.). — Polarography and Related Electroanalytical Techniques in Pharmacy and Pharmacology, *in* (A.J. Bard, Ed.). Electroanalytical Chemistry, vol. 11, M. Dekker, New York, 1979.

[2] BROGDEN (R.N.), HEEL (R.C.), SPEIGHT (T.M.), AVERY (G.S.). — *Drugs*, 1981, *22*, 165.

[3] WISEMAN (E.H.), CHANG (Y.H.), LOMBARDINO (J.G.). — Arzneim. Forsch. (Drug Res.), 1976, *26*, 1300.

[4] ISHIZAKI (T.), NOMURA (T.), ABE (T.). — *J. Pharmacokinet. Biopharmacol.*, 1979, *7*, 369.

[5] HOBBS (D.C.), TWOMEY (T.M.). — *J. Clin. Pharmacol.*, 1979, *19*, 270.

[6] KAUFFMANN (J.-M.), LAUDET (A.), PATRIARCHE (G.J.). — *Anal. Chim. Acta*, 1982, *135*, 153.

[7] KAUFFMANN (J.-M.), LAUDET (A.), PATRIARCHE (G.J.), CHRISTIAN (G.D.). — *Talanta*, 1982, *29*, 1077.

[8] KAUFFMANN (J.-M.), LAUDET (A.), VIRE (J.-C.), PATRIARCHE (G.J.), CHRISTIAN (G.D.). — *Microchem. J.*, 1983, *28*, 357.

[9] ZUMAN (P.), PERRIN (C.L.). — Organic Polarography, *Interscience, Wiley*, New York, 1969.

[10] MIHALIC (M.), HOFMAN (H.), KAJFEZ (F.), KUFTINEC (J.), BLAZEVIC (N.), ZINIC (M.). — *Acta Pharm. Jugosl.*, 1982, *32*, 13.

[11] SILVERSTEIN (R.M.), BASSLER (G.C.), MORRILL. — Spectrometric Identification of Organic Compounds, *Wiley*, New York, 1982.

[12] LOMBARDINO (J.G.), WISEMAN (E.H.). — *J. Med. Chem.*, 1972, *15*, 848.

[13] LOMBARDINO (J.G.), WISEMAN (E.H.), MCLAMORE (W.M.). — *J. Med. Chem.*, 1971, *14*, 1171.

[14] LOMBARDINO (J.G.), WISEMAN (E.H.), CHIAINI (J.). — *J. Med. Chem.*, 1973, *16*, 493.